

16
66-

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representations of
the original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

09/890552

#7

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-509749

(43) 公表日 平成8年(1996)10月15日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 K 45/06	A E D	8415-4C	A 6 1 K 45/06	A E D
9/70	3 0 7	7329-4C	9/70	3 0 7
	3 4 1	7329-4C		3 4 1
	3 6 0	7329-4C		3 6 0
31/40	A A H	9454-4C	31/40	A A H
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁)				

(21) 出願番号 特願平6-524861
(86) (22) 出願日 平成6年(1994)4月25日
(85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)11月6日
(86) 国際出願番号 P C T / E P 9 4 / 0 1 2 8 0
(87) 国際公開番号 W O 9 4 / 2 6 2 7 0
(87) 国際公開日 平成6年(1994)11月24日
(31) 優先権主張番号 P 4 3 1 4 9 7 6 . 6
(32) 優先日 1993年5月6日
(33) 優先権主張国 ドイツ (D E)
(81) 指定国 E P (A T , B E , C H , D E ,
D K , E S , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M
C , N L , P T , S E) , A U , C A , C Z , F I , H
U , J P , K R , N O , N Z , P L , S I , S K , U S

(71) 出願人 エルデーエス・ローマン・セラピー・ジス
テーマ・ゲーエムベーハー・ウント・ツェ
ーオー・カーゲー
ドイツ連邦共和国D-56567ノイヴィート、
イルリッヒャー シュトラッセ55
(72) 発明者 リスト, ハラルド
ドイツ連邦共和国D-56567ノイヴィート、
シラーシュトラッセ7 a
(74) 代理人 弁理士 葛和 清司 (外1名)

(54) 【発明の名称】 活性物質投与用の経皮治療システム

(57) 【要約】

本発明は、活性物質を全身投与するための経皮治療システムに関するものであり、このシステムは、活性物質の少なくとも1種がインドール誘導体、例えばスマトリプタン (S U M A T R I P T A N) からなる群からのセロトニン作動薬であることを特徴とするものである。

【特許請求の範囲】

1. 活性物質を全身投与するための経皮治療システムであって、活性物質の少なくとも1種か、インドール誘導体および（または）その医薬として許容される塩からなる群のセロトニン作動薬であることを特徴とする経皮治療システム。
2. 活性物質が、スマトリプタン [3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -N-メチル-1H-インドール-5-メタンスルホンアミド] またはその誘導体の1種であることを特徴とする、請求項1に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。
3. セロトニン拮抗剤および（または）それらの医薬として許容される塩が別種の活性物質と組み合わせられていることを特徴とする、請求項1または2に記載の経皮治療システム。
4. 貼付製剤の形態であり、そして支持層、そこに連結している活性物質貯蔵体、別の制御機構の不存在的下に、活性物質の放出を制御する膜、および当該システムの皮膚への固定を促進する感圧接着剤からなることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項または数項に記載の経皮治療システム。
5. 活性物質の少なくとも1種がマイクロカプセル内に封入された形態で存在することを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。
6. 上記カプセルの壁または材料が、膜として形成されていることを特徴とする、請求項5に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。
7. 上記感圧接着剤層から取り除くことができる保護層を有することを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。
8. 上記支持層が、貯蔵体の成分に対して不透過性であることを特徴とする、請求項1～7のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。
9. 活性物質貯蔵体が、その飽和濃度以上の濃度で活性物質を含有することを特徴とする、請求項1～8のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための

経皮治療システム。

10. 10～200mgのスマトリプタンを含有することを特徴とする、請求項1～9のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。

11. 浸透増強剤、劣化防止剤、安定剤、担体、血流刺激剤、および充填剤からなる群の少なくとも1種の助剤を含有することを特徴とする、請求項1～10のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。

12. 浸透増強剤として、電流を使用することを特徴とする、請求項11に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。

13. 請求項1～12のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システムの製造方法であって、少なくとも1種の活性物質の有効量を、固体形態で、マイクロカプセル封入形態で、溶液として、または分散液として、当該システム中に導入することを特徴とする、上記製造方法。

14. 請求項1～13のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システムの片頭痛および群発頭痛の処置における使用。

【発明の詳細な説明】

活性物質投与用の経皮治療システム

本発明は、活性物質を全身投与するための経皮治療システム、その製造方法およびこれらのシステムの疾患処置における使用に関する。

多くの人々が患っている片頭痛の病因はあまり解明されていないが、脳血管の重篤な拡張および動脈硬膜領域の血管周囲の無菌性炎症が原因と考えられている。神経伝達物質セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT）は、血管の調子を整えるのに重要な役割を演じるものと言われている。

多くの場合に、片頭痛は乗り物酔い症状および嘔吐、およびまた光および音に対する過敏性を伴う。群発頭痛は、間隔をおいて生じる非常に強い片頭痛である。これらの徴候は、痛みを軽減する医薬[ASS（アセチルサリチル酸）またはパラセタモール（paracetamol）などの鎮痛剤]および（または）酔いおよび嘔吐がある場合には、血管の調子（tone）を整える物質（ジヒドロエルゴタミン）を、好ましくは注射または直腸投与の形態で、あるいはまた制御剤型のエアゾルとして、投与することにより処置される。しかしながら、かなりの場合に、このような治療方法の効果は不十分であり、例えばエルゴタミンの血管収縮作用は脳血管に選択的に制限されず、望ましくない副作用がもたらされる。片頭痛の攻撃頻度を減少させるために、ベータブロッカー、カルシウム拮抗剤

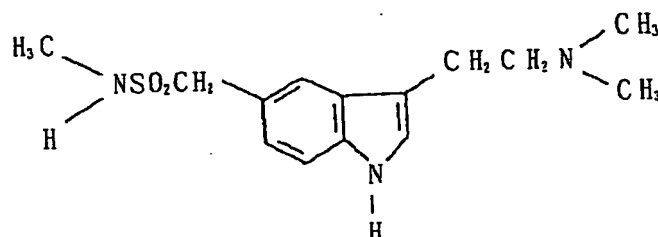
および5-HT₂-拮抗剤が予防的に採用され、種々の成功を収めている。

初めは、自明であると見做されていたセロトニンそれ自体の使用は、5-HTが種々の器官システムに対して作用し、かなりの望ましくない付随作用が生じることから、治療の観点からは適当ではない。セロトニンは強力な血管収縮作用を有することから、この名前が与えられている。

セロトニン欠失は血管拡張をもたらし、片頭痛を生じさせる。その作用の発現は、脳動脈の血管壁の領域において、5-HT₁-レセプターを介して生じる。

過去数年の間に、セロトニンの化学構造が種々の様相で修飾され、その薬理学的性質の変化がもたらされた。例えば、症状の迅速な改善と組み合わせて、脳血管の選択的調整（収縮）を生じさせるインドール誘導体が合成されている。これ

らの化合物は、5-HT₁-レセプターに対して特別の親和性を有する、いわゆるセロトニン作動薬 (agonists) である。これに関連して、処置に導入される活性物質に、下記の構造式を有するスマトリプタン (SUMATRIPTAN) (INN) がある



〔3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -N-メチルー1H-インドール-5-メタンスルホンアミド〕。

この化合物の合成は、英国特許No. 2162522に従い行われる。

一方、スマトリプタンに係る薬理学的発見は多くの特許に反映しており、かなりの特許に経口、非経口および鼻内投与およびまた直腸投与が記載されている (例えば、DE3527648、EP503440およびEP500086)。この活性物質の経皮治療システムにおける使用は、これらの特許には記載されていない。

スマトリプタンの欠点は、その薬物動態学的性質によるものである：皮下投与および経口投与した後のスマトリプタンの半減期は、約2時間に過ぎない。経口投与した場合の生体有効利用性は、その前全身代謝 (presystemic metabolism) により14%に相当するのみであるが、皮下注射した場合には、96%になる。スマトリプタンの半減期が短いために、片頭痛の症状はすぐに再発し、新たな投与が必要になる。

注射の場合には、副作用として、針跡に発熱および発赤が生じることがあり、他方経口投与の場合には、その苦い味は錠剤の被覆によって回避することができる。またスマトリプタンの投与後には、発熱 (heat)、圧覚 (pressure)、狭窄 (narrowness) または倦怠 (heaviness) が一般に見られる。皮下注射した場合に、全身的な動脈収縮が生じることがあり、この事実は高血圧症または冠状

動脈疾患に被患している患者の場合に考慮しなければならない。

本発明の目的は、前記欠点を回避し、かつまた当該活性物質の効力を増大させる投与剤型を見出すことにある。

上記の目的が、請求項1に記載の経皮治療システムによって、請求項13に従うその製造方法によって、およびまた請求項14に従うその使用によって、達成される。従属請求項は本発明の好適態様に関するものである。

本発明は、活性物質を全身投与するための経皮治療システムに関するものであり、このシステムは、その活性物質の少なくとも1種がインドール誘導体および（または）その医薬として許容される塩を包含する群のセロトニン作動薬であることを特徴とするものである。特に好適な態様において、スマトリプタン〔3-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-N-メチル-1H-インドール-5-メタンスルホンアミド〕またはその誘導体の1種が活性物質として使用される。

従って、本発明は活性物質を全身投与するための経皮治療システムに関するものであり、このシステムには、有効量の少なくとも1種の活性物質が、固体またはマイクロカプセル封入形態で、溶液として、または分散液として導入されている。

従って、経皮治療システムの使用により、経皮吸収によって全身的効果を達成することができる。

治療システムは、1種または2種以上の薬物を予め定め

られた速度で、一定の期間にわたり一定の施用部位に連続放出する医薬含有デバイスあるいは投与剤型であると定義される〔この定義は、ヘイルマン (Heilmann) による“Therapeutische Systeme”, Ferdinand-Enke出版社、Stuttgart, 1984の記載の従うものである〕。

TTSの利点は、活性物質の連続放出、短い半減期を有する物質の改良された薬力学的性質、肝臓の一次通過作用を回避することによる効力の増加、経静脈処置の不安と危険の回避、経口医療の場合の胃腸器官領域における副作用の回避、および患者に対する良好な受容性にある。全身的副作用の危険を伴う吸収ピークが回避される。場合によって要求される反復投与に比較して、総投与量を減少させることができる。

片頭痛に典型的に生じる乗り物酔い症状および嘔吐は活性物質の経口投与を不可能にする。この観点からまた、経皮治療システムによる投与は格別の利益をもたらす。この点に関して、T.T.Sは最近の技術水準に対応した、種々のデザインおよび構造を有することができる。

経皮治療システムの技術上の実現化は、下記の基本的解決手段に基づくことができるが、これらの手段は各種の製品として市場化されている：

1. 膜制御システム。
2. マトリックス制御システム。

このシステムの目的は、一定の期間にわたり制御され

ている、一般に一定の活性物質放出を確保することにある。

膜制御システムとして形成されている貼付製剤は、例えば米国特許第3742951号；同第3797494号；同第3996934号；および同第3031894号に記載されている。原則的に、これらの貼付製剤は、一方の表面を提供する支持層、もう一方の表面を提供し、かつ活性物質に対して透過性である接着剤層、および表面層を形成するこれら2層の間に存在する、活性物質含有貯蔵体からなる。

別の形態では、活性物質は、この活性物質に対して透過性である感圧接着剤層内に分布されているマイクロカプセルの空洞内に含有させてもよい。この場合には、このカプセルのマトリックスはまた、制御性膜であることができる。

マトリックス制御システム（すなわち、マトリックス—拡散制御）としての貼付製剤は、例えばDE-PS 3315272に記載されている。このシステムは、不透過性支持層、この支持層に結合しており、特定の構造を有し、かつまた飽和濃度以上であることができる濃度で活性物質を含有するポリマーマトリックスからなる貯蔵体、この貯蔵体に結合しており、活性物質に対して透過性の感圧接着剤層からなり、またこの感圧接着剤層を覆っておりかつ使用前に取り除くことができる保護層が存在していてもよい。この貯蔵体マトリックスそれ自体が感圧接着剤である場合には、追加の感圧接着剤層は省略することができる。

る。

本発明の特定の態様によるTTSは、貼付製剤の形態のマトリックス制御システムであって、支持層、そこに連結しており、活性物質の放出を制御するポリマーマトリックスを含有している活性物質貯蔵体、および活性物質に対して透過性であり、このシステムを皮膚に接着させるための感圧接着剤層からなる。

特に、その活性物質貯蔵体が飽和濃度以上の濃度で活性物質を含有するTTSは、本発明で説明した問題点の解決に特に適することが証明された。

本発明の特定の態様による、活性物質の全身投与用の経皮治療システムは、活性物質として、スマトリプタン[3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチル-1H-インドール-5-メタンスルホンアミド]またはその誘導体の1種を含有することができる。

感圧接着剤層から取り除くことができる保護層を有するTTSは好ましく使用することができる。本発明による貼付製剤の形態のTTSは、不透過性支持層が使用された場合に、特に適当であることが証明された。

スマトリプタンまたは別種の医薬として許容されるインドール誘導体の薬用量は、有効血清レベルが意図する施用期間にわたり達成されるように選択しなければならない。スマトリプタンの場合に、これらの血清レベルは約50~70 μ g/リットルに相当する。

これらのTTSは、即時に使用できる医薬の製造に使用

される。この目的のために規定されるべきパラメーターには、例えば活性物質の選択、用量、放出の制御および放出速度、貯蔵体の組成、およびまた助剤の添加がある。

代表的に、浸透増強剤、劣化防止剤、安定剤、担体、血流刺激剤、および充填剤からなる群の少なくとも1種を、有用な助剤として添加することができる。適当な浸透増強剤には、例えばオクタン酸、ステアリン酸、オレイン酸などのカルボン酸が包含される。特定の活性物質に依存する前記助剤の使用は、当業者にとって公知である。

また、皮膚を通過する活性物質の透過を改善する、別の要素、すなわち電流の適用を考慮することができる(電気泳動)。活性物質は、種々の形態で(固体、

溶液、分散液として) T T S 中に導入することができる。活性物質はまた、マイクロカプセル中に封入することもできる。このような投与システムのスマートリブタン含有量は好ましくは、10～200mgに相当する。

これに関連して、活性物質を全身投与するための、本発明によるT T Sは片頭痛および群発頭痛の処置用の医薬品の製造に特に適している。

さらにまた、作用の強化を図るため、また場合によっては、単次薬用量を減少させることを目的として、別の活性物質〔例えば、鎮痛剤、抗模擬薬 (antimimetics)、精神薬理学的薬剤、または鎮静剤) をセロトニン作動薬と組み合わせるためにも有用であることができる。

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年5月29日

【補正内容】

請求の範囲

1. 活性物質を全身投与するための経皮治療システムであって、インドール誘導体および（または）その医薬として許容される塩を包含する群の少なくとも1種のセロトニン作動薬を含有しており、そして貼付製剤の形態であって、支持層、そこに連結している活性物質貯蔵体、別の制御機構の不存在下に活性物質の放出を制御する膜、および当該システムを皮膚に固定する感圧接着剤からなるシステムにおいて、活性物質貯蔵体が、その飽和濃度以上の濃度で活性物質を含有しており、かつ浸透増強剤、劣化防止剤、安定剤、担体、血流刺激剤、および充填剤からなる群の少なくとも1種の助剤を含有することを特徴とする経皮治療システム。
2. 上記活性物質が、スマトリプタン〔3-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-N-メチル-1H-インドール-5-メタンスルホンアミド〕またはその誘導体の1種であることを特徴とする、請求項1に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。
3. セロトニン作動薬および（または）それらの医薬として許容される塩か別の活性物質と組み合わせられていることを特徴とする、請求項1または2に記載の経皮治療システム。
4. 活性物質の少なくとも1種がマイクロカプセル内に封入された形態で存在することを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するため

の経皮治療システム。
5. 上記カプセルの壁または材料が、膜として形成されていることを特徴とする、請求項4に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。
6. 上記感圧接着剤層から取り除くことができる保護層を有することを特徴とする、請求項1～5のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治

療システム。

7. 上記支持層が、貯蔵体の成分に対して不透過性であることを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。

8. 10～200mgのスマトリプタンを含有することを特徴とする、請求項1～7のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。

9. 浸透増強剤として、電流を使用することを特徴とする、請求項1に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システム。

10. 請求項1～9のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システムの製造方法であって、少なくとも1種の活性物質の有効量を、固体形態で、マイクロカプセル封入形態で、溶液として、または分散液として、当該システム中に導入することを特徴とする、上記製造方法。

11. 請求項1～10のいずれか1項に記載の活性物質を全身投与するための経皮治療システムの片頭痛および群発

頭痛の処置における使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No PCT/EP 94/01280		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 A61K31/40 A61K9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both, national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 503 440 (GLAXO) 16 September 1992 cited in the application see the whole document ---	1,2,4-6, 13,14
A	GB,A,2 162 522 (GLAXO) 5 February 1986 cited in the application see claims 1-9 see page 2, line 30 - line 36 ---	1-3,13, 14
A	WO,A,92 00103 (BEECHAM) 9 January 1992 see claims 1-5,8-10 see page 3, line 18 ---	1-3,13, 14
A	US,A,3 996 934 (A.ZAFFARONI) 14 December 1976 cited in the application see claims ---	4,7-9,11
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understate the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 18 July 1994	Date of mailing of the international search report 22.07.94	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5118 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Scarponi, U	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 94/01280

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,3 742 951 (A.ZAFFARONI) 3 July 1973 cited in the application see claims	4,7-9,11
P,A	US,A,5 288 498 (T.H.STANLEY) 22 February 1994 see claims 1-3,8-14,154 see column 7, line 45 - line 49 & WO,A,91 03236 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 21 March 1991	1-11,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Application No
PCT/EP 94/01280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0503440	16-09-92	AU-A- 1326492	06-10-92
		BE-A- 1005086	13-04-93
		WO-A- 9215295	17-09-92
		FR-A- 2673538	11-09-92
		GB-A- 2254784	21-10-92
		NL-A- 9200423	01-10-92
		NZ-A- 241873	27-06-94
GB-A-2162522	05-02-86	AT-B- 386196	11-07-88
		AU-B- 573878	23-06-88
		AU-A- 4568985	06-02-86
		BE-A- 903006	03-02-86
		CA-A- 1241004	23-08-88
		CH-A- 666026	30-06-88
		DE-A, C 3527548	13-02-86
		FR-A, B 2568571	07-02-86
		JP-B- 6023197	30-03-94
		JP-A- 61047464	07-03-86
		LU-A- 86032	18-02-86
		NL-A- 8502171	03-03-86
		SE-B- 452460	30-11-87
		SE-A- 8503680	02-02-86
		SU-A- 1498386	30-07-89
		US-A- 5037845	06-08-91
WO-A-9200103	09-01-92	AU-A- 8072691	23-01-92
US-A-3996934	14-12-76	NONE	
US-A-3742951	03-07-73	NONE	
US-A-5288498	22-02-94	US-A- 4671953	09-06-87
		AU-B- 642664	28-10-93
		AU-A- 6337190	08-04-91
		EP-A- 0490944	24-06-92
		JP-T- 5500058	14-01-93
		WO-A- 9103236	21-03-91
		US-A- 5132114	21-07-92
		US-A- 5288497	22-02-94
		CA-A- 1271421	10-07-90

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Inter. Appl. Application No
 PCT/EP 94/01280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5288498		EP-A, B 0200490	05-11-86
		EP-A- 0487520	03-06-92
		EP-A- 0490891	24-06-92
		EP-A- 0404205	27-12-90
		US-A- 4863737	05-09-89
		US-A- 4885173	05-12-89
		WO-A- 9103099	07-03-91
		WO-A- 9103234	21-03-91
WO-A-9103236	21-03-91	US-A- 5122127	16-06-92
		US-A- 5288498	22-02-94
		AU-B- 642664	28-10-93
		AU-A- 6337190	08-04-91
		EP-A- 0490944	24-06-92
		JP-T- 5500058	14-01-93